



TITLE:

Clinical and experimental studies of intraperitoneal lipolysis and the development of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatic surgery(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Uchida, Yuichiro

CITATION:

Uchida, Yuichiro. Clinical and experimental studies of intraperitoneal lipolysis and the development of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatic surgery. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22304>

RIGHT:

| | | | |
|---|---|-----|--------|
| 京都大学 | 博士（医学） | 氏 名 | 内田 雄一郎 |
| 論文題目 | Clinical and experimental studies of intraperitoneal lipolysis and the development of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatic surgery (膵切除後膵液瘻と腹腔内脂肪分解についての臨床および実験的検討) | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>膵切除術後には、手術操作に関連して傷ついた膵臓から膵液が漏出することがある。膵液瘻は、漏出した膵液が周囲組織を障害することによっておこる膵切除術後の重大な合併症である。膵液瘻は International study group of pancreatic surgery の診断基準によって、臨床的には有害な影響を及ぼさない Biochemical leak と、重症で種々の治療を要する Clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF)に分類されている。しかし、術後の膵液漏出が、一部の患者では Biochemical leak にとどまる一方で、一部の患者では重症化してしまう原因は不明であった。内臓性肥満は CR-POPF 発生の独立危険因子であることが、疫学的に示されてきたが、その原因も不明であった。手術において腹腔内の脂肪細胞が損傷を受けると、脂肪細胞内部に貯留している中性脂肪が流出し、膵液中に含まれる脂肪分解酵素(リパーゼ)が存在する環境下ではその触媒下に遊離脂肪酸に分解される。（脂肪分解）</p> <p>膵切除術後の患者について、手術翌日の腹腔ドレーン排液の遊離脂肪酸濃度を測定することで術後の腹腔内脂肪分解の状況を検討した結果、患者ごとに腹腔内脂肪分解の程度に著しい差異が認められた。腹腔内脂肪分解の程度が高度な患者においては、内臓脂肪量が有意に多く、術後膵液漏出の程度が高度であり、CR-POPF の発症が有意に多かった。膵液漏出をみとめたものの Biochemical leak にとどまった患者では腹腔内脂肪分解の程度が軽度であった。</p> <p>膵液瘻と腹腔内脂肪分解の因果関係を明らかにするために、ラット膵離断による膵液瘻動物モデル (PT) を用いて検討を行った。PT 群は一過性の腹腔内膵液漏出を示すものの、生存率には影響が認められず、軽症な表現型であった。PT 群に中性脂肪 (Triolein) の腹腔内投与を付加 (PTTG 群) し、生じる変化を観察した。PTTG 群では、腹腔内に脂肪酸カルシウムの沈着が広範に認められ、腹水中遊離脂肪酸濃度が上昇していることから、漏出した膵液により腹腔内脂肪分解が高度に生じていることがわかった。PTTG 群は、PT 群では認められなかった多臓器障害、生存率低下が認められるなど、重症な表現型であった。膵液漏出の程度は PT 群と比較して PTTG 群において有意に高度であり、組織学的には膵臓表面に脂肪酸カルシウムの沈着と周囲膵組織の障害が確認された。コントロール群 (単開腹) ラットへの中性脂肪の腹腔内投与は、これらの有害事象をもたらさなかった。リパーゼ阻害剤 (Orlistat) を PTTG に付加することで、腹腔内脂肪分解は抑制され、生存率、臓器障害、膵液漏出の程度はすべて PT 群と同程度まで改善が認められた。ラットにリパーゼと中性脂肪の腹腔内投与を行ったところ、PTTG 群と同様に脂肪分解が生じ、膵臓表面の組織障害と膵液漏出の所見、多臓器障害、生存率の低下が認められた。これらの変化はリパーゼ阻害剤の共投与により、コントロール群 (単開腹、リパーゼ投</p> | | | |

| |
|--|
| <p>与のみ、中性脂肪投与のみ）と同程度に改善した。脂肪分解産物である遊離脂肪酸 (Oleic acid) のみの腹腔内投与によっても PTTG 群と同様の膵臓表面の組織障害、膵液漏出所見、多臓器障害が認められた。</p> <p>以上の結果から、腹腔内脂肪分解に伴う遊離脂肪酸の産生は、膵液瘻の増悪因子となることが示された。内臓性肥満患者において CR-POPF の発症が多い原因として、脂肪分解が影響している可能性が考えられる。脂肪分解酵素阻害製剤を治療応用することで、膵液瘻重症化を予防できる可能性が示唆された。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>膵液瘻は腹腔内への膵液漏出に起因する膵臓手術後の重大な合併症である。術後の膵液漏出には臨床的に無害な Biochemical leak と有害な Clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF)の二つの病態があることが知られているが、なぜ一部の膵液漏出のみが重症化するのか、そのメカニズムは明らかでなかった。近年、内臓性肥満が CR-POPF の危険因子であることが疫学的に示されてきたが、その詳細なメカニズムは不明であった。</p> <p>本学位申請者はまず、膵切除患者の腹腔ドレーン排液の遊離脂肪酸濃度を測定することで腹腔内脂肪分解の程度を評価し、膵液瘻の発生および肥満との関連を検討した。その結果、腹腔内脂肪分解が高度である患者では、CR-POPF が高率に発生し、内臓脂肪量が多いことが認められた。</p> <p>次いで膵液瘻モデルラットを用いた実験において、腹腔内への中性脂肪投与により起こる変化を検証した。中性脂肪投与を行った膵液瘻モデルラットでは腹腔内脂肪分解により遊離脂肪酸が産生され、膵液漏出の増悪、多臓器障害など膵液瘻病態の重症化が認められた。このモデルにおいて脂肪分解酵素阻害剤を用いると膵液瘻の重症化が抑制された。また正常ラット腹腔内に遊離脂肪酸を投与することのみで、膵液瘻と同様の病態が惹起された。</p> <p>これらの臨床解析および実験的研究結果により、腹腔内脂肪分解による遊離脂肪酸産生は膵液瘻の増悪因子であることが明らかとなった。また腹腔内脂肪分解の阻害が膵液瘻悪化を抑制する可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は膵臓手術における重大な合併症である膵液瘻の重症化メカニズムの解明に貢献し、手術の安全性向上を通じ外科学の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年 11 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |
| 要旨公開可能日： 年 月 日 以降 |